

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2005-125258

(43)Date of publication of application : 19.05.2005

(51)Int.Cl.

B02C 19/18

A61J 3/02

A61K 9/14

B01J 19/00

B01J 19/12

C07B 61/00

(21)Application number : 2003-365088

(71)Applicant : HAMAMATSU PHOTONICS KK

(22)Date of filing : 24.10.2003

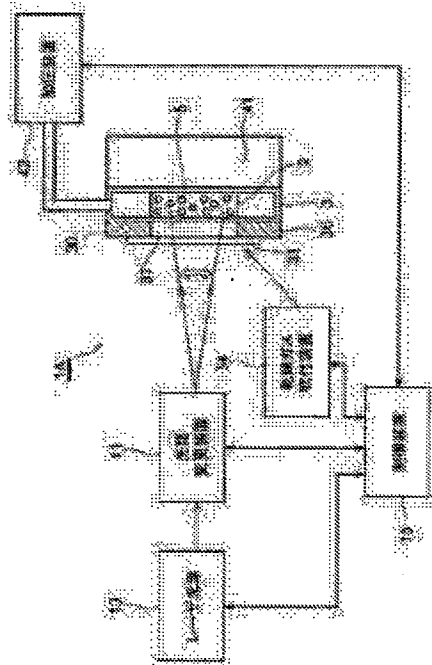
(72)Inventor : KAWAKAMI TOMONORI  
HIRAMATSU MITSUO  
TAKAGI TOKIO

## (54) PARTICULATES, AND METHOD AND APPARATUS OF FORMING PARTICULATES

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method of forming particulates, which can atomize efficiently organic compounds by optical crushing, its producing apparatus, and particulates.

**SOLUTION:** The producing apparatus 1A comprises a treating chamber 3 containing a workpiece 2 of a particulate state (a solid state) consisting of a raw material particle 5 of the organic compound, a cooling medium 41 cooling the workpiece 2 to a predetermined temperature, a pressure device 42 pressurizing the inside of the treating chamber 3, a laser beam source 10 irradiating the workpiece 2 with a laser beam of a predetermined wavelength, and an optical path change apparatus 11 changing a beam-path of the laser beam. The workpiece 2 in a cooled state is irradiated with the laser beam, by which the raw material particle 5 is optically crushed to form the particulates of the organic compound.



(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-125258

(P2005-125258A)

(43) 公開日 平成17年5月19日(2005.5.19)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F1

テーマコード (参考)

B02C 19/18

B02C 19/18

B

4C076

A61J 3/02

A61J 3/02

A

4D067

A61K 9/14

A61K 9/14

4G075

B01J 19/00

B01J 19/00

N

4H006

B01J 19/12

B01J 19/12

B

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2003-365088 (P2003-365088)

(22) 出願日

平成15年10月24日 (2003.10.24)

(71) 出願人 000236436

浜松ホトニクス株式会社

静岡県浜松市市野町1126番地の1

(74) 代理人 100088155

弁理士 長谷川 芳樹

(74) 代理人 100092657

弁理士 寺崎 史朗

(74) 代理人 100124291

弁理士 石田 悟

(72) 発明者 川上 友則

静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜

松ホトニクス株式会社内

(72) 発明者 平松 光夫

静岡県浜松市市野町1126番地の1 浜

松ホトニクス株式会社内

最終頁に続く

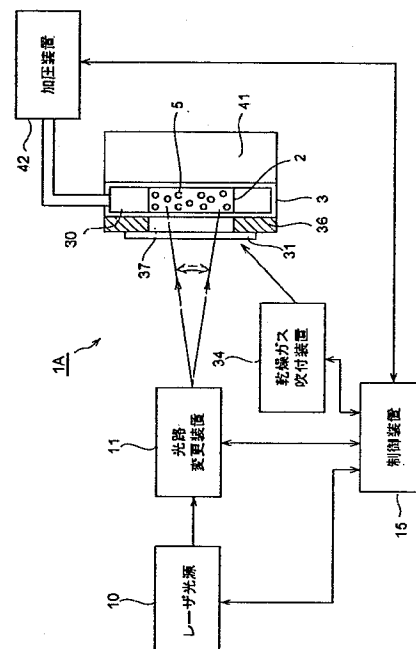
(54) 【発明の名称】 微粒子、微粒子の製造方法、及び製造装置

(57) 【要約】

【課題】 光破碎によって有機化合物を効率良く微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子を提供する。

【解決手段】 有機化合物の原料粒子5からなる粉体状(固体状)の被処理体2を収容する処理チャンバ3と、被処理体2を所定の温度に冷却する冷却媒体41と、処理チャンバ3内を加圧する加圧装置42と、被処理体2に対して所定波長のレーザー光を照射するレーザー光源10と、レーザー光の光路を変更する光路変更装置11とによって製造装置1Aを構成する。そして、冷却された状態の被処理体2にレーザー光を照射することによって原料粒子5を光破碎して、有機化合物の微粒子を製造する。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

有機化合物を光破碎してその微粒子を製造する製造方法であって、

前記有機化合物からなる固体状の被処理体に対し、前記被処理体が所定の温度に冷却された状態で所定波長のレーザ光を照射することによって、前記被処理体での前記有機化合物を微粒子化することを特徴とする微粒子の製造方法。

## 【請求項 2】

前記レーザ光の波長は、900nm以上の波長であることを特徴とする請求項1記載の製造方法。

## 【請求項 3】

前記被処理体が収容される処理チャンバ内を加圧した状態で前記レーザ光を照射することを特徴とする請求項1または2記載の製造方法。

## 【請求項 4】

前記被処理体が収容される処理チャンバ内を窒素ガスまたは希ガスで満たした状態で前記レーザ光を照射することを特徴とする請求項1～3のいずれか一項記載の製造方法。

## 【請求項 5】

前記被処理体が収容される処理チャンバに対し前記レーザ光の照射方向からみて後面側に冷却手段を配置することを特徴とする請求項1～4のいずれか一項記載の製造方法。

## 【請求項 6】

前記被処理体に対する前記レーザ光の照射位置を移動しつつ前記レーザ光の照射を行うことを特徴とする請求項1～5のいずれか一項記載の製造方法。

## 【請求項 7】

前記被処理体は、界面活性剤を含むことを特徴とする請求項1～6のいずれか一項記載の製造方法。

## 【請求項 8】

前記有機化合物は、薬物であることを特徴とする請求項1～7のいずれか一項記載の製造方法。

## 【請求項 9】

有機化合物を光破碎してその微粒子を製造する製造装置であって、

前記有機化合物からなる固体状の被処理体を収容する処理チャンバと、

前記被処理体を所定の温度に冷却する冷却手段と、

冷却された状態の前記被処理体に対して、前記被処理体での前記有機化合物を微粒子化するための所定波長のレーザ光を照射するレーザ光源とを備えることを特徴とする微粒子の製造装置。

## 【請求項 10】

前記レーザ光源から照射される前記レーザ光の波長は、900nm以上の波長であることを特徴とする請求項9記載の製造装置。

## 【請求項 11】

前記処理チャンバ内を加圧する加圧手段を備えることを特徴とする請求項9または10記載の製造装置。

## 【請求項 12】

前記処理チャンバ内を窒素ガスまたは希ガスで満たした状態で前記レーザ光を照射することを特徴とする請求項9～11のいずれか一項記載の製造装置。

## 【請求項 13】

前記冷却手段は、前記処理チャンバに対し前記レーザ光の照射方向からみて後面側に配置された冷却媒体を有することを特徴とする請求項9～12のいずれか一項記載の製造装置。

## 【請求項 14】

前記被処理体に対する前記レーザ光の照射位置を移動しつつ前記レーザ光の照射を行うことを特徴とする請求項9～13のいずれか一項記載の製造装置。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

前記被処理体は、界面活性剤を含むことを特徴とする請求項 9～14 のいずれか一項記載の製造装置。

## 【請求項 16】

前記有機化合物は、薬物であることを特徴とする請求項 9～15 のいずれか一項記載の製造装置。

## 【請求項 17】

請求項 1～8 のいずれか一項記載の微粒子の製造方法により製造される微粒子。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

本発明は、薬物などの有機化合物の微粒子、微粒子の製造方法、及び製造装置に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

有機化合物の微粒子化は、極端な表面積の増大をもたらす。このため、有機化合物を微粒子化することにより、物質固有の性質が出現しやすくなるという利点がある。また、粒子が難溶性・不溶性の物質である場合、その微粒子化により微粒子を水などの溶媒中に擬似的に可溶化した状態（微粒子が溶媒中に懸濁している状態であるが、光散乱が少ないために擬似的に可溶化しているように見える状態）にすることもできる。

20

## 【0003】

このような微粒子化方法としては、従来、特許文献 1（特開 2001-113159 号公報）に開示されている方法がある。ここでは、溶媒中にある有機化合物に対して、レーザ光を照射することにより有機化合物の微粒子を生成する方法が開示されている。また、この方法では、有機化合物として、無機物と有機物の中間の性質を持ち、分子構造が固くて丈夫な有機顔料や芳香族縮合多環化合物が微粒子化の対象とされている。また、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化については、非特許文献 1～3 にも記載がある。

## 【0004】

一方、無機物の微粒子化方法として、特許文献 2（特開平 11-128730 号公報）に開示されている方法がある。ここでは、ガラス基板上に堆積されたアモルファスセラミックス膜に対し、波長 248 nm のパルスレーザ光を照射することによってセラミックスの微粒子を製造している。

30

【特許文献 1】特開 2001-113159 号公報

【特許文献 2】特開平 11-128730 号公報

【非特許文献 1】Y.Tamaki et al., "Tailoring nanoparticles of aromatic and dye molecules by excimer laser irradiation", Applied Surface Science Vol. 168, p.85-88 (2000)

【非特許文献 2】Y.Tamaki et al., "Nanoparticle Formation of Vanadyl Phthalocyanine by Laser Ablation of Its Crystalline Powder in a Poor Solvent", J. Phys. Chem. A 2002, 106, p.2135-2139 (2002)

40

【非特許文献 3】B.Li et al., "Enhancement of organic nanoparticle preparation by laser ablation in aqueous solution using surfactants", Applied Surface Science Vol. 210, p.171-176 (2003)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

上述した微粒子化の技術を用いれば、原料物質の新しい調製方法を提供できる可能性があり、幅広い分野での応用が期待される。例えば、創薬においては、合成された新規物質の水などの溶媒に対する溶解度が低い場合、その物質の物理化学的研究やスクリーニングなどの探索ができず、あるいは、ADME 試験（吸収・分布・代謝・排泄試験）など、動

50

物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究ができないこととなる。これに対して、有機化合物の微粒子化を行うことにより、様々な創薬候補物質の研究ができる可能性がある。

#### 【0006】

ここで、微粒子化の対象となる薬物などの有機化合物では、比較的弱い分子間力に基づく分子と分子の結合により、分子の運動の自由度が大きい構造が形成されている。このため、上述した微粒子化方法では、レーザ光照射による有機化合物に対する光破碎作用がその大きな運動の自由度によって緩和され、高効率で有機化合物の微粒子化を行うことができないという問題があった。また、特許文献2に記載された方法では、微粒子化対象が無機物で熱的安定性が高いため、レーザ光照射時における加熱による対象物の劣化や微粒子の融着等について何らの対策も施されていない。

10

#### 【0007】

本発明は、以上の問題点を解決するためになされたものであり、効率良く有機化合物を微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子を提供することを目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本願発明者は、上記課題を解決するため、効率的な有機化合物の微粒子化を可能にするレーザ光の照射方法を追求した結果、微粒子化対象が有機化合物の場合であっても、固体の状態でレーザ光照射による微粒子化が可能であること、及び、有機化合物の固体を冷却することによって微粒子化効率を向上することが可能なことを見出し、本発明を完成するに至った。

20

#### 【0009】

すなわち、本発明による微粒子の製造方法は、有機化合物を光破碎してその微粒子を製造する製造方法であって、有機化合物からなる固体状の被処理体に対し、被処理体が所定の温度に冷却された状態で所定波長のレーザ光を照射することによって、被処理体での有機化合物を微粒子化することの特徴とする。

#### 【0010】

また、本発明による微粒子の製造装置は、有機化合物を光破碎してその微粒子を製造する製造装置であって、有機化合物からなる固体状の被処理体を収容する処理チャンバと、被処理体を所定の温度に冷却する冷却手段と、冷却された状態の被処理体に対して、被処理体での有機化合物を微粒子化するための所定波長のレーザ光を照射するレーザ光源とを備えることを特徴とする。

30

#### 【0011】

上記した微粒子の製造方法及び装置によれば、微粒子化対象の有機化合物が固体の状態となっている被処理体を用いた微粒子化が可能である。また、その被処理体を冷却しつつレーザ光照射による微粒子化を行っている。このように、被処理体を十分に低温に冷却することにより、有機化合物の分子運動の自由度が低下した状態で微粒子化が行われることとなる。したがって、光破碎エネルギーの分子運動による緩和が抑制されて、効率良く有機化合物を微粒子化することが可能となる。また、溶媒中に有機化合物を含ませた溶液ではなく固体状の被処理体を対象としているため、粉体状の微粒子を得る際に溶媒の除去等の工程が不要となる。

40

#### 【0012】

また、上記した製造方法及び装置において、レーザ光源から照射されるレーザ光の波長は、900nm以上の波長であることが好ましい。これにより、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化を好適に実現することができる。

#### 【0013】

また、製造方法は、被処理体が収容される処理チャンバ内を加圧した状態でレーザ光を照射することが好ましい。同様に、製造装置は、被処理体が収容される処理チャンバ内を加圧する加圧手段を備えることが好ましい。これにより、レーザ光照射時に被処理体中に

50

生じる熱を効果的に放熱することができる。

【0014】

さらに、製造方法及び装置は、被処理体が収容される処理チャンバ内を窒素ガスまたは希ガスで満たした状態でレーザ光を照射することが好ましい。このようなガスを用いることにより、レーザ光照射による光化学反応の発生を防止することができる。

【0015】

また、製造方法は、被処理体が収容される処理チャンバに対しレーザ光の照射方向からみて後面側に冷却手段を配置することとしても良い。同様に、製造装置は、冷却手段が、被処理体が収容される処理チャンバに対しレーザ光の照射方向からみて後面側に配置された冷却媒体を有することとしても良い。

10

【0016】

また、製造方法及び装置は、被処理体に対するレーザ光の照射位置を移動しつつレーザ光の照射を行うことが好ましい。これにより、固体状の被処理体の各位置にレーザ光を照射して、被処理体中の各位置にある有機化合物に対し、レーザ光照射による微粒子化を効率的に実行することができる。

【0017】

また、有機化合物からなる被処理体は、界面活性剤を含むこととしても良い。

【0018】

また、レーザ光照射による微粒子化対象となる有機化合物を薬物としても良い。この場合、レーザ光照射による薬物での光化学反応等を十分に防止して、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製造することができる。また、薬物の微粒子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上するため、即効性のある薬物微粒子を得ることができる。

20

【0019】

また、本発明による微粒子は、上述した微粒子の製造方法により製造される微粒子である。このような微粒子によれば、効率良く製造された良好な状態の有機化合物の微粒子を得ることができる。

【発明の効果】

【0020】

本発明によれば、液相中の微粒子化である湿式系と比較して、生成微粒子の凝集による光散乱等の妨害がない。このため、高効率の微粒子化が可能となる。また、有機化合物からなる冷却された固体を被処理体としてレーザ光照射による微粒子化を行うことにより、効率良く、かつ、有機化合物の光照射による熱劣化を抑えた微粒子化を実現することが可能となる。ここで、特許文献1及び非特許文献1～3に記載されている微粒子化法は液相中で行われる湿式系であり、粉体などの状態で微粒子化を行う本発明の乾式系とは異なっている。乾式系のメリットとしては、湿式で問題となる微粒子同士の凝集がなく、かつ、利用範囲の広い微粒子粉体を直接に得られることが挙げられる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

以下、図面とともに本発明による微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子の好適な実施形態について詳細に説明する。なお、図面の説明においては同一要素には同一符号を付し、重複する説明を省略する。また、図面の寸法比率は、説明のものと必ずしも一致していない。

40

【0022】

図1は、本発明による微粒子の製造装置の一実施形態を概略的に示す構成図である。また、図2は、図1に示した製造装置に用いられる処理チャンバを示す斜視図である。本微粒子の製造装置1Aは、固体状の有機化合物を光破碎して、その微粒子を製造する装置である。本実施形態においては、微粒子化対象となる固体状の被処理体として、有機化合物の原料粒子5からなる粉体状の被処理体2を用いている。

【0023】

50

図1に示すように、微粒子の製造装置1Aは、被処理体2を収容するための処理チャンバ3を備えている。処理チャンバ3は、例えば石英で構成されている。また、処理チャンバ3内の空間30は、所定のガスで満たされている。このガスについては、レーザ光照射によるガスと原料粒子5との光化学反応の発生を防止するため、窒素ガス、または希ガス（ヘリウム、アルゴン、キセノン、クリプトン等）で空間30を満たすことが好ましい。

#### 【0024】

この処理チャンバ3に対して、加圧装置42が接続されている。この加圧装置42により、処理チャンバ3内の空間30にあるガスが高圧に加圧される。このような処理チャンバ3への加圧は、レーザ光照射時に被処理体2中に生じる熱を効果的に拡散、放熱する上で有効である。また、処理チャンバ3の後面側には、冷却媒体41が設置されている。冷却媒体41は、被処理体2を所定の温度に冷却する冷却手段である。なお、図2においては、加圧装置42等について図示を省略している。

#### 【0025】

また、本製造装置1Aは、処理チャンバ3内に収容され冷却媒体41によって冷却された状態にある被処理体2に対して所定波長のレーザ光を照射する高出力レーザ光源10を備えている。このレーザ光源10は、被処理体2での有機化合物の原料粒子5を微粒子化するために好適な波長のレーザ光を供給する。

#### 【0026】

レーザ光源10としては、レーザ光に設定すべき波長があらかじめ分かっている場合には、波長固定レーザ光源を用いることができる。あるいは、レーザ光源10として、波長可変レーザ光源を用いても良い。この場合、有機化合物の吸光特性などに基づいて、適切な波長のレーザ光を適宜に設定して照射することができる。また、必要に応じて、レーザ光源10に対して減衰フィルタや光減衰器などの光強度調整手段を設けても良い。

#### 【0027】

このレーザ光源10に対し、処理チャンバ3の外面のうちでレーザ光源10と対向する前面側には、光照射窓31が設置されている。光照射窓31の後方には、処理チャンバ3との断熱性を高めるため、断熱材のスペーサ36によって形成された空気層37がある。また、長期的に光照射窓31の外表面が結露して良好な条件でのレーザ光の照射が行えなくなることを防止するため、光照射窓31の外表面に乾燥ガス（例えば窒素ガス）を吹き付けるための結露防止用の乾燥ガス吹付装置34が設置されている。

#### 【0028】

レーザ光源10と、処理チャンバ3の前面側に位置する光照射窓31との間には、光路変更装置11が設置されている。この光路変更装置11により、図1中に模式的に示すように、レーザ光源10から処理チャンバ3内の被処理体2へのレーザ光の光路がレーザ光照射中に変更される。

#### 【0029】

レーザ光源10、及び光路変更装置11は、コンピュータなどからなる制御装置15に接続されている。また、本実施形態においては、この制御装置15は、乾燥ガス吹付装置34、及び加圧装置42に対しても接続されている。この制御装置15は、上記した製造装置1Aの各部の動作を制御することにより、微粒子の製造を制御する。

#### 【0030】

次に、図1に示した微粒子の製造装置1Aを用いた、本発明による微粒子の製造方法について説明する。

#### 【0031】

まず、有機化合物の原料粒子5からなる粉体状（固体状）の被処理体2を調製する。続いて、処理チャンバ3内の一部または全体に被処理体2を充填し、冷却媒体41によって被処理体2を所定の温度まで冷却するとともに、加圧装置42によって処理チャンバ3内を高圧に加圧する。そして、制御装置15によってレーザ光源10が制御され、原料粒子5を構成する有機化合物の吸光特性などに応じて設定された波長を有するレーザ光が、レーザ光源10から被処理体2へと供給される。

## 【0032】

レーザ光源10から供給されたレーザ光は、光路変更装置11、及び光照射窓31を介して被処理体2へと照射される。このレーザ光照射により、処理チャンバ3内の被処理体2において、粉体状の有機化合物の原料粒子5が微粒子化され、有機化合物の微粒子が製造される。

## 【0033】

また、本実施形態においては、光路変更装置11によってレーザ光源10から処理チャンバ3へのレーザ光の光路を順次連続的に変更しつつ、レーザ光の照射が行われる。これにより、被処理体2に対するレーザ光の照射位置が必要な照射範囲内で短時間のうちに移動され、各照射位置において被処理体2中の原料粒子5の微粒子化が行われる。

10

## 【0034】

本実施形態による微粒子の製造方法及び製造装置の効果について説明する。

## 【0035】

上述した微粒子の製造方法及び装置によれば、微粒子化対象の有機化合物が固体の状態となっている被処理体2を用いた微粒子化が可能である。また、その被処理体2を冷却媒体41によって冷却しつつレーザ光照射による微粒子化を行っている。このように、被処理体2を十分に低温に冷却することにより、有機化合物分子の運動の自由度が低下した状態で微粒子化が行われることとなる。したがって、光破碎エネルギーが分子運動によるエネルギーを散逸し難くなるため、レーザ光源10からのレーザ光を被処理体2に照射することによる有機化合物の微粒子化を効率良く実現することが可能となる。また、上記した製造方法で製造される微粒子によれば、効率良く製造された良好な状態の有機化合物の微粒子を得ることができる。

20

## 【0036】

また、上記した製造装置1Aでは、液体状の溶媒中に有機化合物を含ませた溶液ではなく、固体状の被処理体2を対象として直接的に微粒子化を行っている。このため、レーザ光照射後において、粉体状の微粒子を得る際に溶媒の除去等の工程が不要となる。このように、微粒子化対象が有機化合物の場合であっても、固体の状態でレーザ光照射による微粒子化が可能であることは、本願発明者によって初めて見出されたものである。なお、有機化合物の固体状の被処理体については、上記実施形態では粉体状の被処理体としたが、膜状、またはバルク固体状の被処理体を用いても良い。

30

## 【0037】

あるいは、有機化合物からなる被処理体を、界面活性剤を含むものとしても良い。例えば、粉体状の有機化合物を用いる場合、同様に粉体状の界面活性剤を被処理体に含ませると良い。これは、レーザ光照射によって得られた有機化合物の微粒子を水などの溶媒中に溶かして使用する場合などに有効である。

## 【0038】

また、上記実施形態では、被処理体2が収容される処理チャンバ3内を加圧装置42によって加圧した状態でレーザ光照射を行うことにより、被処理体2中に生じる熱を効果的に放熱している。これは、被処理体2を十分に冷却された状態に保持して、上記した微粒子化処理を効率的かつ安定的に行う上で有効である。

40

## 【0039】

このように固体状の被処理体2を用いる場合、被処理体2については、冷却媒体41による冷却を効率良く行うとともに、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化を深さ方向に対して十分な深さまで行うため、レーザ光の散乱による強度の低下等を考慮してレーザ光の照射方向からみて被処理体2を十分に薄く配置することが好ましい。また、このように被処理体2を配置するため、被処理体2を収容する処理チャンバ3を十分に薄く形成することが好ましい。

## 【0040】

また、上記した微粒子の製造方法及び装置においては、被処理体2に対するレーザ光の照射位置を移動しつつレーザ光照射による微粒子化を行っている。これにより、固体状の

50



被処理体 2 の各位置に順次レーザ光を照射して、被処理体 2 中の各位置にある有機化合物に対し、レーザ光照射による微粒子化を均一かつ効率的に実行することができる。また、被処理体 2 中の同じ原料粒子 5 に対して連続してレーザ光照射を行うと、加熱により、原料粒子 5 の熱による変質、もしくは微粒子同士の融着が発生する場合がある。これに対して、レーザ光を走査することにより、加熱による原料粒子 5 の変質等が抑制される。

#### 【0041】

また、処理チャンバ 3 内に収容された被処理体 2 に対する冷却媒体 4 1 を、処理チャンバ 3 に対してレーザ光の照射方向からみて後面側に配置している。これにより、冷却媒体 4 1 による被処理体 2 の冷却と、被処理体 2 に対するレーザ光源 1 0 からのレーザ光照射とを、好適に実現することができる。なお、冷却媒体 4 1 としては、具体的には、ペルチエ素子、ドライアイス、液体窒素、液体アルゴン、液体ヘリウム等を用いることが好ましい。また、具体的な冷却媒体 4 1 の構成については、冷却媒体を冷却源として設置するか、あるいは冷却媒体を循環させる構成等を用いることができる。

10

#### 【0042】

ここで、レーザ光源 1 0 から被処理体 2 へと照射されるレーザ光の波長は、赤外域の波長であることが好ましく、さらに、900 nm 以上の波長であることが好ましい。これにより、光化学反応による有機化合物の劣化を防止しつつ、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化を好適に実現することができる。また、レーザ光源 1 0 としては、パルスレーザ光源を用いることが好ましい。特に、被処理体 2 における余分な光化学反応や熱分解の発生、融解による微粒子の融着等を抑制しつつ、十分な効率で微粒子化を行うため、光破

20

#### 【0043】

すなわち、被処理体 2 へと照射されるレーザ光において 1 パルス当たりの照射エネルギーが大きくなると、その分だけ冷却媒体 4 1 による被処理体 2 の冷却能を高くしなければならない。したがって、光破碎に用いるレーザ光としては、光破碎のための閾値を超える光強度が得られる範囲内で高周波化し、上記したように 1 パルス当たりの照射エネルギーが低く、高い繰返し周波数のパルスレーザ光とすることが好ましい。具体的には、レーザ光源 1 0 を発振させるための放電用コンデンサの容量を小さくし、短時間で充電した後に早く放電するようにして高周波化する構成がある。

30

#### 【0044】

また、近年、医療分野において、薬効の増大や投与薬による副作用の低減を目指し、医薬品粉体の微粒子化が試みられている。機械的な粒子の破碎方法では、粒子同士の衝突によるジェットミル法が有望であるが、この方法では粒径 1  $\mu$ m を下回る微粒子を製造することは困難である。

#### 【0045】

これに対して、レーザ光照射による微粒子化対象となる原料粒子 5 の有機化合物を薬物（医薬品関連物質）として上記した製造方法及び装置を適用することにより、医薬品粉体の微粒子化が実現可能である。この場合、微粒子化を効率良く行うことにより、レーザ光照射による薬物での光化学反応が十分に防止される。このため、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製造することができる。また、薬物での光化学反応については、被処理体 2 に照射されるレーザ光の波長を好適に選択（例えば上記した 900 nm 以上の波長に選択）することにより、光化学反応の発生をさらに抑制することが可能である。

40

#### 【0046】

詳述すると、薬物として用いられる有機化合物では、分子構造の中に比較的弱い化学結合を含むことが多いが、このような有機化合物に紫外光などの光を照射すると（無機物に関する特許文献 2 参照）、微粒子を部分的に生成することはできるものの、同時に、一部で電子励起状態を経由して有機化合物の光化学反応が生じて不純物が生成されてしまう場合がある。特に、有機化合物が体内に投与される薬物（医薬品）の場合、そのような不純物は副作用の原因となり、生体に悪影響を与えるおそれもあるため、このような事態は極

50

力避けなければならない。これに対して、光化学反応の発生を抑制することが可能な上記した製造方法で有機化合物の微粒子を製造することにより、不純物の生成を十分に抑制することが可能となる。また、上記した製造方法では、被処理体 2 が低温とされていることにより、レーザ光照射の際の熱分解による薬物などの有機化合物の劣化も抑制される。

#### 【0047】

また、上記のように、薬効を失うことなく保持しつつ薬物の微粒子化を実現することにより、微粒子化前の形態では評価できなかった物理化学的研究、スクリーニングなどの候補化合物の探索、決定や、ADME 試験、動物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究、及び臨床試験などができるようになる。また、上記した製造方法により、極めて多種類の生体に投与可能な薬物を得ることができるため、薬物の投与選択性を飛躍的に拡大することができる。また、薬物の微粒子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上するため、即効性のある薬物微粒子を得ることができる。このような微粒子化処理は、薬物以外の有機化合物に対しても有効である。

#### 【0048】

微粒子化の対象となる有機化合物の具体例としては、例えば、薬物である酪酸クロベゾンやカルバマゼピン等の難溶性、あるいは不溶性薬物がある。また、上記した微粒子の製造方法及び装置は、上記医薬品物質以外にも、医薬品候補物質（天然物、化合物ライブラリー等）、あるいは医薬部外品、化粧品等にも適用可能である。

#### 【0049】

なお、図 1 に示した微粒子の製造装置 1 A において、微粒子の製造時での被処理体 2 に対するレーザ光の照射の停止については、あらかじめ微粒子化処理に必要なレーザ光の強度及び時間を求めておき、その処理時間に基づいてレーザ光照射を制御することが可能である。あるいは、被処理体 2 中での原料粒子 5 の微粒子化状態をモニタするモニタ手段を設置し、そのモニタ結果に応じてレーザ光照射を制御することとしても良い。

#### 【0050】

また、被処理体 2 に対するレーザ光の照射位置を移動するための光路変更装置 11 としては、図 3～図 5 にその例を示すように、具体的には様々な装置を用いることができる。

#### 【0051】

図 3 に示す光路変更装置 11 は音響光学素子を用いたものであり、二酸化テルルなどの光学媒体 11 a 中にトランスデューサ 11 b によって超音波を発生させ、進行する超音波（図 3 中における破線矢印）の波面によってレーザ光源 10 からのレーザ光を回折して光を偏向させる。このような光路変更装置 11 では、機械的な可動部分がないためレーザ光の高速な走査を実現できる。

#### 【0052】

図 4 に示す光路変更装置 11 は反射ミラーを用いたものであり、反射ミラー 11 c の一端を回転軸 11 d に固定し、他端を機械的に円弧運動させることによってレーザ光源 10 からのレーザ光の反射方向を変化させてレーザ光を走査する。この場合の反射ミラー 11 c の具体的な駆動方法としては、例えば、スピーカの表面と反射ミラー 11 c の可動端とを接着し、スピーカを振動させることによって反射ミラー 11 c を駆動する構成がある。

#### 【0053】

図 5 に示す光路変更装置 11 はプリズムを用いたものであり、プリズム 11 e の一方を回転軸 11 f に固定し、他方を図 4 と同様に機械的に円弧運動させレーザ光源 10 からのレーザ光の透過方向を変化させてレーザ光を走査する。このような構成は、プリズム以外のレーザ光を透過可能な光学部品に対しても適用可能である。

#### 【0054】

次に、実施例により本発明の内容をより具体的に説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

#### 【0055】

まず、微粒子化処理による有機化合物の粒径変化について説明する。本実施例においては、微粒子化対象となる原料粒子 5 の有機化合物として、難溶性の薬物である酪酸クロベ

10

20

30

40

50

タゾン (Clobetasone Butyrate、外用合成副腎皮質ホルモン剤) の微粒子化を試みた。また、処理チャンバ3としては、2枚のスライドガラスの間にスペーサを挟んだ厚さ200  $\mu\text{m}$  のスライドガラスセルを用いた。

#### 【0056】

スライドガラスセル内に、原料粒子5である酪酸クロベタゾン粉末2mgを直径が $\phi 5\text{mm}$ の円形に配置して粉体状(固体状)の被処理体2とし、この被処理体2に対してレーザー光源10からのレーザー光を照射した。被処理体2に対するレーザー光の照射条件は、波長1064nm、パルスレーザー光の1パルス当たりの光強度1732  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ 、レーザー光のスポット直径 $\phi 5\text{mm}$ 、繰返し周波数10Hz、パルス時間幅のFWHM5ns、照射時間1分とした。そして、レーザー光照射による光破碎処理を終了した後、凝集を防止す

10

#### 【0057】

図6は、酪酸クロベタゾンの粒子径分布を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸は酪酸クロベタゾンの粒子径( $\mu\text{m}$ )を示し、縦軸は相対粒子量を示している。なお、上記測定装置で非常に広い範囲の粒度を測定すると、図6での粒子径0.1  $\mu\text{m}$ 付近の分布のようにゴーストが現れるため、粒子径0.2  $\mu\text{m}$ 以上の分布で微粒子化の評価を行っ

20

#### 【0058】

図6のグラフにおいて、グラフA1は原料粒子である酪酸クロベタゾン粉末自体の粒子径分布、グラフA2は液体窒素で低温処理のみを行った場合の粒子径分布、グラフA3は酪酸クロベタゾンの粉体に対して常温のまま光破碎処理を行った場合の粒子径分布、グラフA4は酪酸クロベタゾンの粉体に対して液体窒素を冷却媒体として冷却(-195.8  $^{\circ}\text{C}$ )しつつ光破碎処理を行った場合の粒子径分布をそれぞれ示している。

#### 【0059】

これらのグラフA1~A4のうち、グラフA1及びA2を比較すると、サンプルを液体窒素温度に冷却するだけでは酪酸クロベタゾンの粒子径はほとんど変化しないことがわかる。また、グラフA1及びA3を比較すると、常温においても、粉体(固体)の状態にある有機化合物に対してレーザー光照射を行うことによって、その微粒子化が可能になっている。さらに、グラフA3及びA4を比較すると、粉体を冷却しつつレーザー光照射を行うことにより、常温の場合に比べて微粒子化効率が向上している。

30

#### 【0060】

次に、微粒子化処理による有機化合物の純度変化について説明する。本実施例においては、上記と同様に、微粒子化対象となる原料粒子5の有機化合物として、難溶性の薬物である酪酸クロベタゾンの微粒子化を試みた。また、処理チャンバ3としては、2枚のスライドガラスの間に厚み200  $\mu\text{m}$  のスペーサを挟んだスライドガラスセルを用いた。

#### 【0061】

スライドガラスセル内に、原料粒子5である酪酸クロベタゾン粉末2mgを直径が $\phi 5\text{mm}$ の円形に配置して粉体状(固体状)の被処理体2とし、この被処理体2に対してレーザー光源10からのレーザー光を照射した。被処理体2に対するレーザー光の照射条件は、波長1064nm、パルスレーザー光の1パルス当たりの光強度1732  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ 、レーザー光のスポット直径 $\phi 5\text{mm}$ 、繰返し周波数10Hz、照射時間10分とした。なお、図6の実験では照射時間を1分としたが、過剰に照射した場合の劣化を評価するため、本実験では照射時間を10分とした。そして、レーザー光照射による光破碎処理を終了した後、被処理体2をアセトニトリルで溶解させ、酪酸クロベタゾンの純度を高速液体クロマトグラフィ(HPLC)によって定量した。

40

#### 【0062】

50

この定量結果において、上記した冷却媒体による被処理体の冷却を行わずに常温で光破碎処理を行った場合では、被処理体における酪酸クロベタゾンに0.6%の不純物が生成していた。これは、レーザ光照射に伴う熱的な分解による純度低下である。これに対して、冷却媒体として液体窒素を用いた冷却条件下(−195.8℃)で光破碎処理を行ったところ、被処理体における酪酸クロベタゾンに検出できるレベルの不純物は含まれていなかった。これにより、固体状のままで光破碎処理を行う場合に問題となっていた加熱による被処理体の劣化が、被処理体を冷却しつつ光破碎処理を行うことによって抑制されることが確認された。

#### 【0063】

本発明による微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子は、上記した実施形態及び実施例に限られるものではなく、様々な変形が可能である。例えば、製造装置に用いられる処理チャンバ3については、上記したスライドガラスセルに限らず、粉体状、膜状、バルク固体状などの被処理体の状態や分量などに応じて、様々なものを用いて良い。また、加圧装置42による処理チャンバ3内の加圧については、加圧せずに常圧でレーザ光照射を行っても良い。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0064】

本発明は、効率良く有機化合物を微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子として利用可能である。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0065】

【図1】微粒子の製造装置の一実施形態を概略的に示す構成図である。

【図2】図1に示した製造装置に用いられる処理チャンバを示す斜視図である。

【図3】図1に示した製造装置に用いられる光路変更装置の構成例を示す図である。

【図4】図1に示した製造装置に用いられる光路変更装置の構成例を示す図である。

【図5】図1に示した製造装置に用いられる光路変更装置の構成例を示す図である。

【図6】酪酸クロベタゾンの粒子径分布を示すグラフである。

#### 【符号の説明】

#### 【0066】

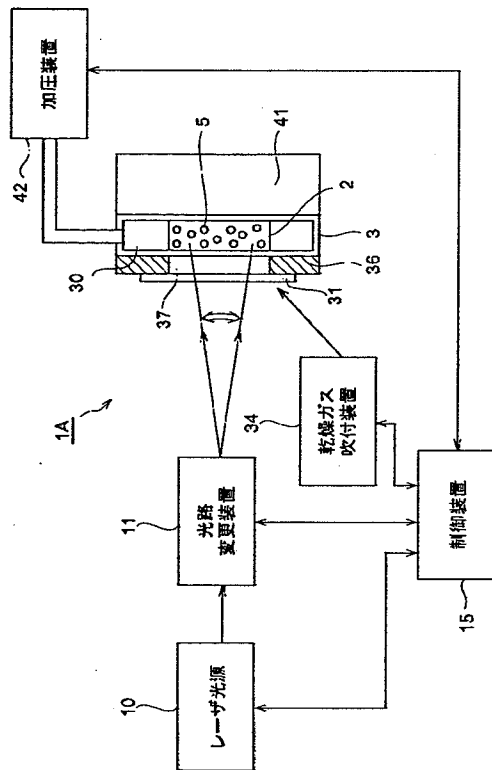
1A…微粒子の製造装置、2…被処理体、3…処理チャンバ、5…原料粒子(有機化合物)、10…レーザ光源、11…光路変更装置、15…制御装置、30…チャンバ内の空間、31…光照射窓、34…乾燥ガス吹付装置、36…スパーサ、37…空気層、41…冷却媒体、42…加圧装置。

10

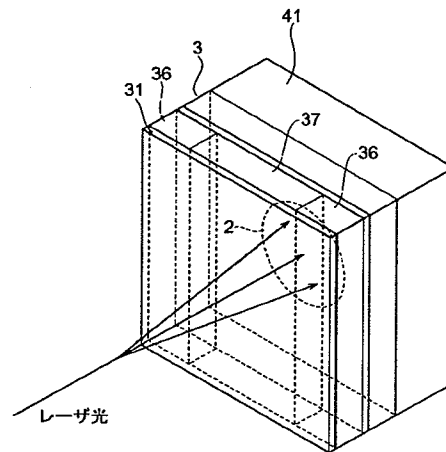
20

30

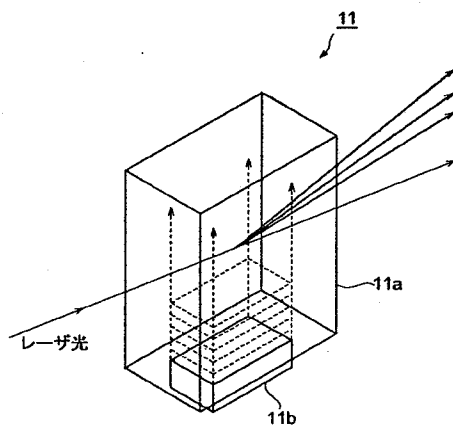
【図 1】



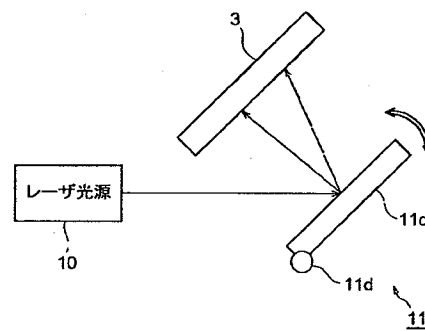
【図 2】



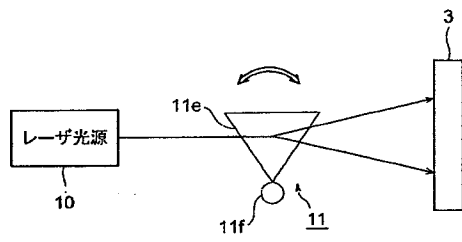
【図 3】



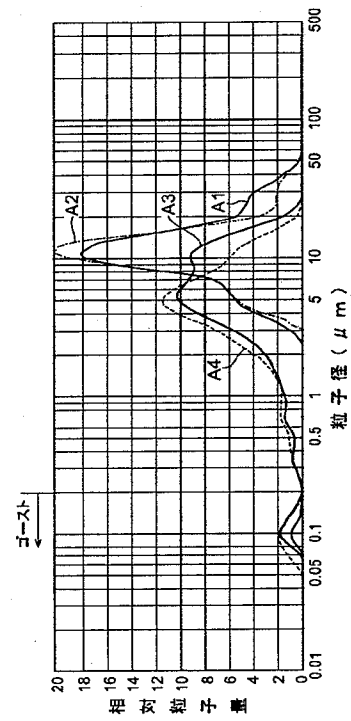
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 B 61/00

C 0 7 B 61/00

D

(72)発明者 ▲高▼木 登紀雄

静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA30 CC04 CC30 GG03

4D067 CD05 EE34 EE50 GA20

4G075 AA27 CA36 CA51 DA02 EA06 EB33 EB35 ED13 FB06

4H006 AA02 AD15 BA95 BD10